

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Anestesiologia e Reanimação

Custo-eficácia do Cell Saver na Cirurgia Vascular – Revisão Sistemática

Miguel Bernardo Correia Lacerda da Silva Leitão



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Anestesiologia e Reanimação

Custo-eficácia do Cell Saver na Cirurgia Vascular – Revisão Sistemática

Miguel Bernardo Correia Lacerda da Silva Leitão

Orientado por:

Dr^a Patrícia Isabel de Oliveira Conde

JULHO'2017

Abstract

Importance: Understanding the cost-effectiveness of Cell Saver is a pressing need as the true cost, morbidity and mortality of allogenic transfusions are unveiled

Objective: To determine the cost-effectiveness of the Cell Saver in Vascular Surgery

Methods: Observational studies were searched using MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Knowledge, from January 1997 until March 2017

Results: Six studies were selected, which evaluated elective and urgent repair of aortic aneurysm (AA) and aorto-femoral bypass for aorto-iliac occlusive disease (AIOD). Four studies compared the costs between the Cell Saver and the equivalent number of allogenic transfusions. One study compared the costs during hospital stay and another used QALYs. Five studies demonstrated that Cell Saver was cost-effective in elective and urgent repair of AA, with a threshold of 2-3 units of packed red blood cells (PRBC). However, five studies concluded that Cell Saver was not cost-effective in AIOD.

Conclusions: Cell Saver may be cost-effective in urgent and elective repair of AA - threshold of 2-3 units of PRBC - but not in AIOD. However, since the quality of these studies was low, the robustness of the results is diminished. The need for high-quality randomized controlled trials is therefore evident.

Keywords: Cell Saver; cost-effectiveness; transfusion; Patient Blood Management

“The Final Work expresses the author’s opinion and not of the FML.”

Resumo

Importância: Compreender o custo-eficácia do Cell Saver é uma necessidade premente, enquanto o verdadeiro custo, morbilidade e mortalidade de transfusões alogénicas é desvendada

Objectivo: Determinar o custo-eficácia do Cell Saver na Cirurgia Vascular

Métodos: Estudos observacionais foram pesquisados utilizando MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Knowledge, de Janeiro 1997 até Março 2017

Resultados: Os seis artigos que foram seleccionados avaliaram a reparação electiva e urgente de aneurisma da aorta (AA) e *bypass* aorto-femoral devido a doença aorto-ilíaca oclusiva (DAIO). Quatro artigos compararam os custos entre o Cell Saver e o número equivalente de transfusões alogénicas. Um artigo comparou os custos durante o internamento hospitalar e outro utilizou QALYs. Cinco artigos demonstraram que o Cell Saver foi custo-eficaz nas reparações electivas e urgentes de AA, com um limiar de 2-3 unidades de concentrado eritrocitário (UCE). No entanto, cinco artigos concluíram que Cell Saver não foi custo-eficaz na DAIO.

Conclusões: Cell Saver pode ser custo-eficaz na reparação electiva e urgente de AA – limiar de 2-3 UCE – mas não na DAIO. No entanto, uma vez que a qualidade destes artigos foi fraca, a robusteza dos resultados é diminuída. A necessidade de estudos randomizados controlados de qualidade é evidente.

Palavras-Chave: Cell Saver; custo-eficácia; transfusão; Patient Blood Management

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Índice

Abstract	2
Resumo	3
Introdução	5
Anemia	5
Anemia Pré-operatória	6
Transfusão de Concentrado Eritrocitário (CE)	7
Custo da Transfusão de CE	9
Necessidade e Suprimento	10
Patient Blood Management (PBM)	10
Cell Saver no Período Intra-Operatório	13
Materiais e Métodos	14
Resultados	15
Discussão	20
Conclusões	25
Agradecimentos	25
Bibliografia	26
Anexo	31

Introdução

O presente artigo consiste numa revisão sistemática que se propõe a responder à seguinte pergunta: É o *Cell Saver* custo-eficaz na Cirurgia Vascular? Inclui ainda uma revisão de literatura introdutória sobre a anemia e as actuais práticas transfusionais.

Nos últimos anos, uma área multidisciplinar que conquistou crescente popularidade, influenciando o paradigma da gestão da anemia e da hemostase foi *Patient Blood Management* (PBM). Uma das medidas empregues no intra e pós-operatório consiste no *Cell Saver*, cujo objectivo é minimizar perdas hemorrágicas e diminuir o uso de transfusões alogénicas através da reinfusão de sangue autólogo que saiu do espaço intravascular.

Numa “Era Moderna da Medicina”, onde a relação custo-eficácia ocupa cada vez mais um papel central na prática clínica, a premência deste artigo torna-se por demais evidente.

Anemia

Definição, etiologia e epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define Anemia como valor de Hemoglobina (Hb) <13g/dL nos homens e <12g/dL nas mulheres não grávidas ou <11g/dL nas mulheres grávidas e nas crianças¹. A principal causa de Anemia é a deficiência de ferro (cerca de 60% na maioria das populações), embora também possa ter o contributo de diversas outras etiologias, como por exemplo hemoglobinopatias, infecções, doença renal crónica e doenças gastrointestinais ou ginecológicas². Afecta cerca de 25% da população mundial³ e em Portugal tem uma prevalência calculada de 19.9%, valor superior ao anteriormente estimado pela OMS (cerca de 15%). Na população portuguesa, 84% dos casos encontrados não tinham sido previamente diagnosticados pelo que careciam de terapêutica⁴.

Consequências clínicas

As consequências clínicas e económicas da anemia são significativas e muitas vezes subestimadas⁵. A anemia causa fadiga, dificuldade de concentração, perda de

produtividade laboral e até problemas de desenvolvimento psico-motor nas crianças. A existência de anemia também tem sido correlacionada com o aumento do risco de parto pré-termo, baixo peso do recém-nascido, mortalidade infantil e materna, predisposição para infecções, insuficiência cardíaca e maior mortalidade na população geral², incluindo mortalidade por doença neoplásica e cardiovascular – as duas maiores causas de morte nas sociedades ocidentais⁶. Além disso, na população idosa, que possui uma diminuída reserva funcional de múltiplos órgãos, a anemia está ainda associada a um declínio pronunciado da performance física e da função cognitiva, bem como ao aumento de risco de quedas, à depressão e à demência. Quando associada a outra doença, como neoplasia ou doença renal crónica, tem efeitos pejorativos importantes na doença concomitante, nomeadamente no agravamento da sua sintomatologia, progressão mais rápida e pior prognóstico⁵. Não é por isso surpreendente que a anemia seja responsável por cerca de 8% de YLD (Years Lost due to Disability – anos de vida perdidos por doença/incapacidade) a nível mundial em 2013. Para colocar em perspectiva, equivale ao valor de YLD atribuível às Perturbações Depressivas a nível global².

Consequências económicas

Os custos associados à anemia, às suas consequências e comorbilidades são difíceis de calcular⁵. No entanto, para podermos compreender a dimensão deste problema, foi realizado um estudo retrospectivo de 2.242.608 doentes em 2005 que analisou o custo acrescido que a anemia acarreta à doença renal crónica, à insuficiência cardíaca, à artrite reumatóide, à doença pulmonar obstrutiva crónica e à doença oncológica. O custo anual adicional dos doentes anémicos com estas comorbilidades variou entre 18.418 e 29.511 dólares (\$) por doente, incluindo custos directos e indirectos. O custo total anual associado à anemia nesta população foi de 111.300.218\$ por milhão de doentes⁷.

Anemia Pré-Operatória

Epidemiologia

Quanto à prevalência da anemia no período pré-operatório, os estudos mostram uma variação entre 5% na população geriátrica feminina com fractura da bacia e 75%

em doentes com neoplasia avançada do cólon sujeitos a colectomia⁸. Na população idosa a prevalência de anemia pré-operatória tende a ser ainda maior⁹.

Consequências clínicas

A anemia pré-operatória está associada a um aumento das complicações pós-operatórias (incluindo infecções), da duração do internamento hospitalar e da mortalidade aos 30 e 90 dias para vários tipos de cirurgia^{10,11,12,13}. Uma meta-análise de 2015 que avaliou 24 estudos revelou uma associação entre anemia pré-operatória e aumento da mortalidade pós-cirúrgica a curto prazo (30 dias), verificável em cirurgias cardíacas e não-cardíacas. Demonstrou ainda um risco aumentado de acidente vascular cerebral, lesão renal aguda e infecção no período pós-operatório. No entanto, houve uma variabilidade estatística considerável, provavelmente por analisar populações distintas e definições diferentes de anemia empregues pelos estudos incluídos. Surpreendentemente, não se verificou nenhuma relação entre anemia e enfarte agudo do miocárdio¹⁴.

Transfusão de Concentrado Eritrocitário (CE)

Perspectiva global

A transfusão de sangue e de hemoderivados é um procedimento extremamente comum, realizado em mais de 5% dos doentes internados nos EUA e Austrália^{15,16}. Em 2011 foram realizadas cerca de 21 milhões de transfusões nos EUA e cerca de 3 milhões no Reino Unido¹⁷. Em Portugal no ano 2015, foram transfundidas cerca de 424.463 unidades de hemoderivados, dos quais 312.906 corresponderam a CE¹⁸.

Os “Espinhos da Rosa”

A transfusão CE é a maneira mais rápida de corrigir a anemia, ao aumentar a concentração de Hb¹⁹, e um importante componente no tratamento da hemorragia aguda²⁰. Para os doentes que atingem um ponto crítico de demanda de oxigénio para a manutenção do metabolismo aeróbio normal, a transfusão pode ser *life-saving*. No entanto, existe cada vez maior evidência de que a própria transfusão por si só é um factor de risco de morbilidade e mortalidade¹⁹. Com efeito, vários estudos observacionais demonstraram um aumento de risco de complicações como infecção

pós-operatória, síndrome de dificuldade respiratória, falência multiorgânica, enfarte agudo do miocárdio, eventos trombóticos, insuficiência renal, acidentes vasculares cerebrais, recorrência de hemorragia e neoplasia, prolongamento da duração de internamento no hospital e na unidade de cuidados intensivos (UCI)^{21,22,23,24,25}. Além disso, muitos destes estudos demonstram uma relação dose-dependência entre cada unidade de CE transfundida e o aumento de risco das complicações²¹. Por exemplo, com a administração de 1 unidade de CE, existe o risco de reacções adversas em receptores (RAR), que incluem reacções febris não hemolíticas, reacções alérgicas/urticariformes e sobrecarga volémica, entre outras. A incidência de RAR não deve ser subestimada, uma vez que em Portugal no ano de 2015 foram notificadas 378 (incidência média de 10,33/10.000 CE), dos quais 27 graves (7,14%) que incluíram uma morte¹⁸. Por outro lado, embora minimizado, ainda persiste risco de transmissão de vírus da hepatite B, hepatite C ou da imunodeficiência humana (VIH), bem como de outros agentes patogénicos emergentes, como o responsável pela variante da doença de Creutzfeldt-Jakob¹⁹. Por sua vez, o erro humano, como por exemplo a administração de componente de sangue errado ou de sangue incompatível, é difícil de tratar e de prevenir. Por exemplo, em Quebec (Canadá), a prevalência da transfusão de produto de sangue errado (que incluiu a administração: de componente de sangue errado; ao doente errado; sem requisição médica; ou incompatibilidade AB0/Rhesus) foi de 1:8.500 em 2003 e 1:11.900 em 2004²⁶. Em Portugal, o erro transfusional (desde erros de registo a erros de transfusão por incompatibilidade AB0) teve uma prevalência de 1,37:10.000 unidades de CE¹⁸.

Estratégia restritiva vs liberal

A transfusão de sangue é considerada um dos 5 procedimentos mais exageradamente utilizados nos EUA²⁷. Na verdade, meta-análises recentemente publicadas compararam estratégias de transfusão sanguínea restritivas (transfusão se Hb <7g/dL em doentes não cardíacos e <8g/dL em doentes cardíacos) com estratégias liberais (transfusão acima dos valores restritivos) em diferentes populações de doentes. No que se refere a mortalidade, morbilidade e duração do internamento hospitalar, concluiu-se que a estratégia restritiva não era inferior à liberal, com algumas meta-análises a reportarem até uma redução do internamento hospitalar e da mortalidade. Adicionalmente verificou-se um menor risco de edema pulmonar, enfarte agudo miocárdio, recorrência de hemorragia e infecções^{28,29,30,31,27,32,33,34,35,36}.

Custo da Transfusão de CE

Custo de aquisição vs custo real

Em 2009 nos EUA, o custo médio hospitalar da aquisição de uma unidade de CE foi de 223\$²¹, valor semelhante ao de 2011³⁷. Outros estudos estimaram um custo superior, na ordem dos 332\$ a 717\$³⁸. Tais diferenças demonstram que calcular o custo de uma transfusão é um processo extremamente complexo. Existem custos médicos directos (testes rastreio e processamento do sangue e do material para administração ou custos de mão de obra, por exemplo), custos não médicos directos (campanhas de doação de sangue, armazenamento, transporte ou equipamento, por exemplo) e custos intangíveis (limitação laboral ou dor do dador/doente, por exemplo) – em três períodos: pré-transfusional, transfusional e pós-transfusional³⁹. Na tentativa de incluir estes custos associados, os autores dum estudo realizado em 4 hospitais (1 na Suíça, 1 na Áustria e 2 nos EUA) concluíram que o custo médio da transfusão de uma unidade de CE em doentes cirúrgicos era 761\$ (entre 522\$ e 1183\$). Os custos anuais relacionados com a transfusão apenas em doentes cirúrgicos situaram-se entre 1,62 e 6,03 milhões de dólares por hospital. Quanto aos custos anuais de transfusão de UCE nos EUA foram calculados em mais de 10 mil milhões de dólares³⁸. Os autores não incluíram no estudo o custo do recrutamento de dadores de sangue, da colheita de sangue ou dos efeitos adversos da transfusão, a longo prazo. Além disso, os custos adicionais relacionados com as complicações das transfusões não foram avaliados.

Um estudo realizado na Europa (França, Grã-Bretanha, Suécia, Suíça e Áustria) calculou o custo médio transfusão de 2 unidades de CE em 877,69€⁴⁰. Em 5 hospitais da Austrália, o custo associado a transfusão de CE correspondia a 7,8% de todas as despesas hospitalares em doentes agudos (72 milhões de dólares por ano)¹⁵.

Portugal

Em Portugal, de acordo com a Portaria 234/2015, o custo de aquisição hospitalar de uma unidade de CE (desleucocitado) é de 104,20€, no entanto, pelo anteriormente exposto, o custo real (directo e indirecto) relacionado com a transfusão de CE é muito superior.

Necessidade e Suprimento

Demografia

A evolução da demografia europeia tem de ser levada em conta nas práticas transfusionais. Um estudo publicado em 2011 que se debruçou sobre a população da região de Mecklenburg-Pomerânia (Alemanha), estimou que o envelhecimento da população europeia influenciará a demanda e suprimento de dádivas de sangue. O artigo concluiu que em 2020, com um aumento de 26,4% de população com mais de 65 anos e diminuição de 16,1% de potenciais dadores (18-68 anos), prevê-se uma redução de 47% de suprimento face à demanda. Os autores ainda concluem que até 2030, a maioria dos países na Europa enfrentará uma situação semelhante⁴¹. Em Portugal, de 2008 a 2015 verificou-se uma diminuição de dadores de sangue de 307.009 para 223.924 (redução de 27,1%) e consequente diminuição de dádivas de 398.949 para 337.580 (redução de 15,4%)¹⁸.

Influência da tecnologia, patologia e iatrogenia

Além do envelhecimento da população, com o aumento do custo de tecnologia de rastreio da dádiva de sangue, critérios selectivos de qualificação para doação de sangue, aumento de patologias oncológicas, hematológicas, terapêuticas mielossupressivas e procedimentos cirúrgicos, é expectável que a transfusão seja um recurso cada vez mais escasso e com custos acrescidos^{40,42}. Prova disso, é que o custo da transfusão sanguínea aumentou entre 26% a 170% num período compreendido entre meados dos anos 90 e meados dos anos 2000, especialmente no Canadá, EUA e Grã-Bretanha²⁶.

Patient Blood Management (PBM)

Definição

A *Society for the Advancement of Blood Management* (SABM) define PBM como a “aplicação atempada de medidas médicas e cirúrgicas baseadas na evidência, de modo a estabilizar a concentração de Hb, otimizar a hemostase e minimizar as perdas sanguíneas, com o objectivo de melhorar o resultado clínico do doente⁴³. É uma área multidisciplinar (Anestesia, Cirurgia, Medicina Interna, Imuno-Hemoterapia, Medicina

Geral e Familiar, Farmácia entre outros) e multimodal (benefícios tanto maiores quanto maior número de medidas de PBM instituídas)⁴⁴.

Três pilares

Os três pilares de intervenção no perioperatório incluem: diagnosticar e tratar a anemia pré-operatória (otimizar a eritropoiese), minimizar perdas hemorrágicas perioperatórias e aumentar a tolerância fisiológica à anemia (como por exemplo, utilizar uma estratégia restritiva de transfusão), que no seu conjunto visam minimizar a tríade mortal do doente cirúrgico: anemia, hemorragia e transfusão. Não se trata de alternativa à transfusão de sangue alogénico, mas sim boa prática clínica aplicável a diferentes populações de doentes (cirúrgicos e médicos), representando uma mudança de paradigma de uma medicina centrada na utilização de subprodutos do sangue para uma medicina centrada no problema do doente^{45,46}.

Resultados clínicos e económicos

Este conjunto de actuações reduz complicações graves, morbilidade, mortalidade, duração de internamento hospitalar e re-admissões hospitalares e na UCI, o que se traduz numa redução de custos considerável²¹. Foi por isso adoptado em 2010 pela OMS como o princípio orientador para aumentar a segurança da transfusão⁴⁷.

**** Exemplos de aplicabilidade***

Em 2002, foi implementado um programa de conservação de sangue, que incluía educação, doação pré-operatória de sangue autólogo, eritropoetina e cell salvage, no sentido de minimizar as transfusões sanguíneas, em 23 hospitais de Ontario (Canadá). Os resultados mostram o potencial de aplicação generalizada destas medidas: aos 12 meses, verificou-se uma redução de transfusões sanguíneas em cirurgia de *bypass* cardíaco, aneurisma da aorta abdominal e ortopédica do joelho em 23%, 14% e 24%, respectivamente. Além da diminuição do risco de infecções no pós-operatório e da duração de internamento em doentes não transfundidos, este programa (com custo anual de 1.800.000 dólares canadianos) permitiu uma redução total de custos estimada em 14.950.000 dólares canadianos⁴⁸. Em *Stanford Hospital and Clinics* (hospital de grandes dimensões nos EUA), apenas a implementação de um sistema electrónico de prescrição de transfusão que, além de requerer justificação clínica, alertava os médicos para as mais recentes guidelines e análises do doente, foi possível reduzir 24% de transfusões

de CE entre 2009 e 2013, com redução de custos anuais de 1,6 milhões de dólares apenas na compra de unidades CE. Na população de doentes transfundidos verificou-se uma redução de mortalidade (5,5% para 3,3%), da duração de internamento hospitalar (de 10,1 dias para 6,2 dias) e da re-admissão hospitalar aos 30 dias (de 13,7% para 8,5%)^{49,27}.

PBM na Europa

Um artigo publicado em 2012 avaliou a implementação de PBM na Europa e concluiu que esta tem sido inconsistente e muito variável, sobretudo no que se refere a detecção e tratamento de anemia pré-operatória. Em países como a Áustria, França, Alemanha, Espanha e Reino Unido, verificou-se que a implementação de PBM em cirurgias major electivas foi limitada a poucos centros hospitalares, sobretudo no que se refere à avaliação e tratamento de anemia pré-operatória. Por sua vez, a Holanda implementou a nível nacional medidas de PBM, como por exemplo uma avaliação aprofundada, atempada e tratamento da anemia pré-operatória (3-4 semanas antes de cirurgia). Além disso, em 2000, a Holanda adoptou um limiar de transfusão de 6,4g/dL em doentes sem importantes comorbilidades. No seu conjunto, as medidas de PBM resultaram numa redução marcada de transfusões: pelo menos um banco de sangue reportou uma diminuição de 12% de transfusões entre 2000 e 2009 e ainda uma redução de custos estimada em 100 milhões de euros por ano¹¹. Em 2016 foi publicado um estudo observacional prospectivo que analisou as transfusões intra-operatórias na Europa. Foram incluídos 5803 doentes sujeitos a pelo menos uma transfusão de CE em cirurgia não cardíaca electiva em 126 centros hospitalares. Destas, 59% das transfusões foram realizadas, pelo menos parcialmente, por respostas fisiológicas no decorrer da cirurgia (na sua maioria hipotensão e taquicardia, que possuem um baixo valor discriminativo de hipoperfusão tecidual) e 8,5% foram realizadas tendo apenas em conta o valor da Hb. A média de concentração de Hb antes de transfusão era de 8,1 g/dL e depois de transfusão era 9,8 g/dL. A média de unidades de CE transfundida por doente foi de 2,5. Interessantemente, não existiu relação entre o número de unidades de CE transfundidas e o valor de Hb, quer antes de transfusão, quer no final da cirurgia. Dos 5803 doentes, 86% apresentavam anemia (de acordo com a definição da OMS) no pré-operatório e apenas um número negligenciável (1%) de centros hospitalares utilizaram medidas de optimização dos valores de Hb no pré-operatório (ferro e/ou EPO). Os autores concluem que existe uma necessidade urgente de educar a comunidade médica

sobre uma perspectiva de transfusão restritiva e sobre o número de unidades de CE a transfundir⁵⁰.

Barreiras

Estes programas demonstram o enorme potencial de redução de custos, morbidade e mortalidade em populações diferentes de doentes⁵¹. No entanto, existem barreiras e desafios consideráveis no que se refere à sua implementação, sobretudo devido a falta de conhecimento pela comunidade médica, de articulação entre as diferentes especialidades ou de recursos (nomeadamente tempo e dinheiro para o investimento inicial) e outros receios (por exemplo, PBM potencialmente poderá reduzir a empregabilidade nos serviços de doação de sangue)⁴⁴.

Cell Saver no Período Intra-Operatório

Este artigo incidirá sobre uma modalidade em particular que cada vez mais está a ser empregue nos períodos intra e pós-operatório: o *Cell Saver* (também conhecido como *blood salvage* ou autotransfusão). As cirurgias que mais utilizam esta modalidade são a cardiotorácica, a vascular e a ortopédica (ainda ginecológica – histerectomia – e cirurgia abdominal geral – esplenectomia, ressecção hepática ou nefrectomia).

Mecanismo

O *Cell saver* (CS) consiste no processo de colecção e reinfusão de sangue autólogo que saiu do espaço intravascular. Pela quantidade de Hb livre, detritos celulares e mediadores inflamatórios, o sangue autólogo geralmente passa por um processo de “lavagem” (*washed*) antes de ser reinfundido no doente durante o período intra-operatório. O CS envolve um sistema de colecção e outro de processamento. O sistema de colecção engloba um reservatório de colecção (que normalmente inclui um filtro) e um anticoagulante (geralmente heparina). O sistema de processamento inclui uma centrifugadora (permite remover contaminantes e seleccionar eritrócitos), um saco de resíduos dispensáveis (*waste bag*), um saco primário de reinfusão e um saco secundário de reinfusão. A lavagem (através de Lactato de Ringer ou NaCl 0,9%) permite aumentar a remoção de contaminantes e componentes do sangue desnecessários além dos 70-90% assegurados pela centrifugação. Por sua vez, o saco secundário de

reinfusão tem como função prevenir embolias gasosas. Além destes componentes, pode ser utilizado um filtro de depleção leucocitária que permite remoção de leucócitos, bactérias, contaminantes de líquido amniótico (cirurgia obstétrica) e células cancerígenas (cirurgia oncológica)⁵². A solução final de eritrócitos suspensos em NaCl 0,9% possui um hematócrito de 50-70%, o que significa que por cada reinfusão de 200 mL desta solução equivale à transfusão de uma unidade de CE. O uso de CS geralmente é preconizado quando as perdas hemáticas previstas são superiores a 1000 mL, embora alguns autores recomendem considerar utilizar esta modalidade com valores superiores a 500 mL⁵³.

Contraindicações

As contraindicações absolutas incluem situações que provocam lise de eritrócitos (mistura de sangue com água, peróxido de hidrogénio ou álcool) sem adequada lavagem (remoção de detritos celulares) podem provocar insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada ou potencialmente morte. Por outro lado, entre as contraindicações relativas incluem-se a mistura de sangue com feridas conspurcadas (incluindo urina ou fezes, por exemplo), gordura, cirurgia do feocromocitoma (porque as catecolaminas não são filtradas) ou doenças hematológicas (talassémia, anemia falciforme, entre outras)⁵².

Materiais e Métodos

Nesta revisão incluímos estudos randomizados controlados ou observacionais escritos em inglês, que comparassem o custo associado ao uso intraoperatório de CS com o uso de transfusões de CE durante cirurgias vasculares, em adultos (mais de 18 anos de idade). Para tal, foram utilizados os seguintes motores de pesquisa: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Web of Knowledge de Janeiro de 1997 até Março de 2017 (últimos 20 anos), utilizando os respectivos termos em Anexo. Foram identificados 196 artigos na MEDLINE, 80 artigos na Cochrane Central Register of Controlled Trials e 139 artigos em inglês na Web of Knowledge. Depois de excluídos artigos anteriores a 1997 e duplicados, restaram 167 artigos. Pela leitura do título/abstract, foram seleccionados 9 artigos potencialmente relevantes, dos quais 3 foram excluídos – um deles por incluir Hemodiluição Normovolémica Aguda; um por

não calcular o custo-eficácia; outro por ser complementado pelos mesmos autores num segundo artigo publicado no mesmo ano. Para a análise final incluímos 6 artigos.

Resultados

1º autor (ano)	Características do estudo	Nº participantes (controlo + estudo)	Tipo de cirurgia/ Patologia	Metodologia	Resultados (limiar custo- eficácia)
Konstantinou (2011)	Observacional retrospectivo sem grupo controlo Dispositivo não especificado	62	Reparação electiva de AAA ou DAIO	Custo do uso de CS vs custo do número equivalente de UCE	Custo-eficaz (2 UCE)
Markovic (2009)	Observacional prospectivo com grupo controlo Sequestra 1000 e Autolog (Medtronic)	180 (90 + 90)	Reparação electiva de AA; Ruptura de AA; DAIO;	Custo do uso de CS vs custo de número equivalente de UCE	Custo-eficaz na cirurgia electiva de AA e ruptura de AA (3 UCE)
Tawfick (2008)	Observacional prospectivo com grupo controlo C.A.T.S (Fresenius Hemotechnology)	187 (86 + 101)	Reparação electiva e urgente de AA	Comparação de custos de CS, UCE, duração do internamento hospitalar e na UCI	Custo-eficaz
Gardner (2000)	Observacional prospectivo sem grupo controlo AT1000 (Electromedics)	110	Reparação electiva e urgente de AAA infra- renal	Custo do uso de CS vs custo de número equivalente de UCE	Custo-eficaz na urgente
Serrano (2000)	Observacional retrospectivo com grupo controlo Haemonetics CS Modelo 4 e 5 (Haemonetics)	434 (139 + 295)	Reparação de AAT, AAA e DAIO	Custo do uso de CS vs custo de número equivalente de UCE	Custo-eficaz na AAT e AAA (2 UCE)
Huber (1997)	Observacional retrospectivo sem grupo controlo Haemonetics CS (Haemonetics)	138	Reparação de AAA e DAIO	QALYs ganhos com CS vs número equivalente de UCE	Não atingiu limiar custo- eficácia (50.00\$/QALY)

Abreviaturas: AA - aneurisma da aorta; AAA - aneurisma da aorta abdominal; AAT - aneurisma da aorta torácica; CS - cell saver; DAIO - doença aortoiliaca obstrutiva

Kostantinou et al (2011) conduziram um estudo observacional retrospectivo de 62 doentes consecutivos (de Janeiro 2003 a Maio 2007) submetidos a cirurgias abertas electivas de reparação de aneurisma da aorta abdominal (57 doentes) ou *bypass* aortofemoral por doença oclusiva (5 doentes) num hospital da Grécia. Não foram incluídos doentes com discrasias hemorrágicas, operados de urgência ou reoperados à artéria aorta. O custo associado à transfusão de 1 UCE e do uso de CS foi calculado para cada cirurgia analisada. O volume médio de sangue recolhido pelo CS foi de 1.683,33mL (equivalente a 4,8 UCE) e o volume médio retransfundido foi de 882,5mL (equivalente a 2,5 UCE). O custo de cada UCE foi 450€ e o custo de equipamento CS correspondeu a 380€. Os autores calcularam que o CS esteve associado a um benefício económico médio de 754€ por cada doente, concluindo que este sistema se torna custo-eficaz na cirurgia electiva de aneurisma da aorta abdominal ou *bypass* aorto-femoral (por doença oclusiva) se forem retransfundidos volumes equivalentes a pelo menos 2 UCE.⁵⁴.

Markovic et al (2009) realizaram um estudo observacional prospectivo de 180 doentes que comparou *outcomes* clínicos e financeiros de doentes submetidos a cirurgia da aorta abdominal utilizando CS (Sequestra 1000 Medtronic e Autolog Medtronic) entre 2004 e 2005 (90 doentes consecutivos) com um grupo controlo de doentes submetidos a cirurgia da aorta abdominal pela mesma equipa cirúrgica sem CS em 2002 (90 doentes consecutivos). Os dois grupos de doentes foram subdivididos com base na sua patologia e tipo de cirurgia: doença oclusiva aortoiliaca; aneurisma da aorta (reparação electiva); ruptura de aneurisma da aorta. Entre 2004 e 2005 o custo estimado de 1 UCE na Sérvia era de 57€ e o custo de utilização de CS era de 170€ por doente. Para o uso de CS ser financeiramente justificável, o volume de reinfusão deveria ser, pelo menos, equivalente a 3 UCE por doente. O benefício financeiro não foi igual em cada subgrupo de doentes. O CS revelou, em média, uma razão custo-benefício favorável nos subgrupos de cirurgia electiva a aneurisma da aorta abdominal e ruptura de aneurisma da aorta (volume médio reinfundido equivalente a 3.0 +/- 2.7 UCE e 5.3 +/- 4.1 UCE, respectivamente), mas desfavorável no subgrupo de doença aortoiliaca oclusiva. Os autores sugerem o uso de rotina de CS nas cirurgias electivas de reparação de aneurisma da aorta e ruptura de aneurisma da aorta. Além disso, propõem disponibilizar este aparelho em *standby* nas cirurgias de doença aortoiliaca oclusiva, pronto a ser utilizado caso as perdas hemorrágicas o justifiquem⁵⁵.

Tawfick et al (2008) realizaram um estudo observacional comparativo em que avaliaram a influência do CS, especificamente o Sistema de Autotransusão Contínuo (C.A.T.S.), na necessidade de transfusão de CE, morbidade, mortalidade e custos, em cirurgia aberta de reparação de aneurisma da aorta abdominal. Foram incluídos 187 doentes entre Junho 1997 e Junho de 2006 num hospital da Irlanda, dos quais 101 utilizaram CS e os restantes 86 não utilizaram por indisponibilidade do técnico supervisionar o dispositivo (grupo controlo). Além de registada a administração intraoperatória e nas primeiras 24h pós-operatório de UCE, plasma fresco congelado e/ou concentrado de plaquetas, complicações de transfusões, morbidade, mortalidade, tempo de internamento total e na Unidade de Cuidados Intensivos, foi calculado também o custo de utilização e manutenção de C.A.T.S e volume reinfundido em cada doente. O grupo do CS registou menor necessidade de transfusão alogénica (média 6 UCE nas cirurgias emergentes e 3 UCE nas electivas) em relação ao grupo controlo (média 12 UCE nas cirurgias emergentes e 6 UCE nas electivas) e ainda uma redução de lesão renal aguda no pós-operatório com necessidade de diálise e do tempo de internamento hospitalar (18 dias *vs* 25 dias) e na UCI (5 dias *vs* 7 dias). Por outro lado, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em relação a complicações cardíacas no período pós-operatório e na mortalidade nos primeiros 30 dias. Os autores assumiram um custo de 1 UCE de 230€ e um custo de consumíveis do sistema CS de 196€ por doente. O uso de CS, comparativamente ao grupo controlo, permitiu reduzir o custo total associado ao internamento na UCI e hospitalar (1.337.971,5€ *vs* 1561.842€) e o custo associado a transfusões alogénicas (34.040€ *vs* 73.600€). O custo hospitalar médio de cada doente do grupo CS foi 13.780,27€ e do grupo controlo foi 19.016,77€, o que correspondeu a uma redução média de 5.236,5€ por cada doente que utilizava CS. Assim, os autores concluíram que o uso de CS (sistema C.A.T.S.) nos doentes submetidos a cirurgia aberta de aneurisma da aorta abdominal é custo-eficaz, tanto na cirurgia electiva como na de urgência⁵⁶.

Gardner et al (2000) conduziram um estudo observacional prospectivo durante 3 anos (com início em Setembro de 1995) num hospital na Austrália que incluiu 110 doentes consecutivos submetidos a cirurgia de reparação de aneurisma da aorta abdominal infra-renal com CS (AT1000) - 90 electivos e 20 urgentes – com o objectivo de comparar o custo deste aparelho com o custo de transfusões alogénicas. Em todas as cirurgias de urgência foi utilizado CS, enquanto durante as cirurgias electivas o seu uso

dependeu da velocidade, do volume de perdas hemorrágicas (mínimo de 1000mL) e do momento da cirurgia. Os autores estimaram o custo de 1 UCE em 143 dólares australianos (A\$) e o custo de reinfusão de 285mL (equivalente a 1 UCE) de solução final de CS em cirurgia electiva de 151A\$ e emergente de 83A\$. Os autores concluíram que, na cirurgia de reparação de aneurisma da aorta abdominal infra-renal, o uso de CS pode ser justificável do ponto de vista económico, uma vez que apresenta redução de custos nas cirurgias emergentes e custos adicionais marginais nas cirurgias electivas ⁵⁷.

Serrano et al (2000) realizaram um estudo comparativo retrospectivo num hospital de Madrid (Espanha) de 1993 a 1997 de modo a identificar procedimentos cirúrgicos da artéria aorta que beneficiam do uso de CS (Haemonetics Cell Saver Modelo 4 e 5) redução de transfusões alogénicas bem como uma avaliação da sua relação custo-eficácia. Os autores incluíram 434 doentes consecutivos submetidos a cirurgia da artéria aorta - 15 reparações de aneurisma da aorta torácica, 192 reparações de aneurisma da aorta abdominal e 227 *bypasses* aortofemorais para doença aortoiliaca oclusiva (201 bilaterais e 26 unilaterais). O uso de CS foi não-aleatorizado, dependendo da disponibilidade do mesmo e da opinião da equipa cirúrgica. Foram definidos dois grupos: 295 doentes utilizaram CS (grupo de estudo); 139 doentes não o utilizaram (grupo controlo). No grupo de estudo, registou-se uma reinfusão média de sangue de 708mL +/- 637mL (o que equivale a 3.2 UCE), com valores superiores na cirurgia de aneurisma de aorta torácica, seguida de aneurisma de aorta abdominal e por último em doença aortoiliaca oclusiva. O número médio de transfusões de UCE alogénico administrados durante o internamento na doença aortoiliaca oclusiva foi 1.6 +/- 2 no grupo de CS e 2.5 +/- 2.6 UCE no grupo controlo. No entanto, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes submetidos a revascularização unilateral por doença aortoiliaca oclusiva ou na cirurgia de reparação de aneurisma da aorta abdominal. O custo calculado de CS foi 250\$. Por outro lado, o custo calculado de transfusão de 1 UCE foi 127\$. O uso de CS foi custo-eficaz a partir da reinfusão de 440mL de solução final (equivalente a 2 UCE), o que se verificou em 87% das cirurgias de reparação de aneurisma da aorta torácica, 72% de aneurisma da aorta abdominal e 36% de doença aortoiliaca oclusiva. Com o CS verificou-se uma redução de 657\$ por cada doente com aneurisma da aorta torácica e 207\$ por cada doente com aneurisma da aorta abdominal, bem como um aumento de 24\$ por cada

doente com doença aortoiliaca oclusiva. Os autores sugerem o uso de CS de rotina em cirurgia de aneurisma da aorta torácica/abdominal⁵⁸.

Huber et al (1997) procuraram determinar se o uso de CS (Haemonetics Cell Saver) na cirurgia reconstrutiva da aorta abdominal infra-renal (aneurisma da aorta ou doença aortoiliaca oclusiva) era custo-eficácia. Os autores realizaram uma análise retrospectiva dos 138 doentes que utilizaram CS entre Janeiro de 1991 e Junho de 1995 num hospital na Flórida (EUA). A média de volume reinfundido por doente foi equivalente a 3,7+/- 3,2 UCE para aneurismas da aorta abdominal e a 2,1 +/- 1,7 UCE para a doença aortoiliaca oclusiva. A administração média de transfusões alogénicas no intra e pós-operatório imediato (primeiras 24h) foi 2,8 +/- 3,2 UCE para aneurismas da aorta abdominal e 3,1 +/- 3,0 UCE para doença aortoiliaca oclusiva. Os custos relacionados com a transfusão alogénica incluíram o custo da unidade de CE e QALYs (quality-adjusted life years) perdidos em resultado de complicações transfusionais imediatas e a longo prazo. Para determinar o custo destas complicações (ex. infecção VHB), foi calculada a sua probabilidade por cada UCE, bem como o custo de abordagem diagnóstica (ex. biópsia hepática), terapêutica (ex. interferão) e QALY perdidos (ex. Hepatite B crónica sintomática). O limiar de custo-eficácia em QALY estipulado pelos autores foi 50.000\$/QALY. O custo do uso de CS foi 477,74\$ e de transfusões alogénicas foi 86,99\$ na primeira UCE e 55,83\$ nas subsequentes. A expectativa média de vida nos subgrupos de doentes foi 12,3 e 17,6 anos nos aneurismas da aorta e doença aortoiliaca, respectivamente. Verificou-se um acréscimo de 263,75\$ por cada cirurgia de aneurisma da aorta com um ganho de 0,00218 QALYs e acréscimo de 356,68\$ por cada cirurgia de doença aortoiliaca oclusiva com um ganho de 0,00062 QALYs, o que equivaleu a 120.794\$/QALY e 578.275\$/QALY, respectivamente. Assim, o uso de rotina de CS não se demonstrou custo-eficaz. Os autores sugerem que o CS teoricamente seria custo-eficaz se recuperasse o equivalente a 5 UCE em cirurgia de aneurisma da aorta e 6 UCE em cirurgia de doença aortoiliaca oclusiva ou nos doentes com aneurisma da aorta com uma expectativa de vida superior a 20 anos. Além disso, consideram provável que o seu uso em ruptura de aneurisma da aorta ou em cirurgia electiva complexa da aorta (aneurisma da aorta tóraco-abdominal, supra-renal ou fistula aorto-cava) seja custo-eficaz. Em doentes com perdas hemorrágicas estimadas significativas, os autores sugerem a utilização de CS como reservatório em *standby* (custo de 30\$), pronto a ser utilizado se necessário⁵⁹.

Discussão

Infelizmente, os artigos seleccionados apresentam limitações que impedem a sua comparação. A sua natureza foi diferente: além de se incluírem estudos retrospectivos e prospectivos, alguns não incluíram grupo controlo. O número de participantes em cada estudo foi reduzido – Serrano et al apresentam o maior número de doentes (434) – e heterogéneo, o que dificulta a extrapolação das suas conclusões para a prática clínica. Os estudos foram conduzidos em países diferentes (Grécia, Sérvia, Irlanda, Austrália, Espanha, EUA) e publicados num período de 14 anos (1997-2011), o que teve influência directa no custo associado à transfusão alogénica e possivelmente de CS. Foram avaliados diferentes dispositivos CS: Sequestra 200 Medtronic e Autolog Medtronic (Markovic et al); C.A.T.S. (Tawfick et al); AT1000 (Gardner et al); Haemonetics Cell Saver Modelo 4 e 5 (Serrano et al); Haemonetics Cell Saver (Huber et al); dispositivo não especificado (Konstantinou et al). Os procedimentos cirúrgicos avaliados foram diferentes, nomeadamente cirurgia electiva e de urgência de aneurisma da aorta abdominal, cirurgia de aorta torácica e *bypass* aorto-femoral (unilateral e bilateral) por doença aortoilíaca oclusiva. Por último, e provavelmente a limitação mais significativa, a metodologia de determinação dos custos de CS e de transfusão alogénica foi muito diferente entre os vários artigos.

Konstantinou et al não especificam o modo como determinaram o custo de CS e de 1 UCE. Referem apenas que não incluíram o custo da aquisição do aparelho CS, mão-de-obra ou controlo de qualidade. Por não compararem o custo do grupo de CS com um grupo controlo (sem CS), ficou por determinar se ocorreriam reduções adicionais de custos durante o internamento hospitalar – nomeadamente, derivados de complicações transfusionais (reações adversas, por exemplo), duração do internamento hospitalar e na UCI ou outras intercorrências - e após alta hospitalar. Além disso, não analisaram o custo-eficácia separadamente para a cirurgia de reparação de aneurisma da aorta e *bypass* aorto-femoral, não determinando qual grupo de doentes que mais beneficiaria do uso de CS.

No estudo de Markovic et al, o custo de utilização de CS apenas incluiu equipamento consumível, solução NaCl 0.9% utilizada na solução de reinfusão e mão-de-obra, não contabilizado o custo de manutenção ou aquisição do aparelho. Por sua vez, o custo de transfusão de 1 UCE correspondeu apenas ao custo de aquisição da

UCE, tipagem, *cross-match* e armazenamento. Apesar de concluírem que o uso de CS é custo-eficaz na electiva aorta abdominal, apenas 30% destas cirurgias atingiram limiar custo-eficácia de 3UCE. Os autores incluíram ainda um grupo controlo (sem CS) para cada tipo de cirurgia, que permitiu analisar também *outcomes* clínicos (reoperação, falência respiratória/renal, infecção da ferida, entre outros). As diferenças de *outcomes* clínicos não foram estatisticamente significativas, o que poderá ter sido influenciado pela dimensão reduzida da amostra.

O estudo de Tawfick et al incluiu um grupo controlo para comparação com o grupo de estudo (que utilizou CS), nas variáveis de número de UCE transfundidas, morbidade e mortalidade no intra e pós-operatório, duração do internamento hospitalar e na UCI. O custo de utilização de CS correspondeu ao custo de materiais consumíveis, montagem e manutenção – o custo de aquisição do CS ou da mão-de-obra não foram incluídos. Os autores não explicaram como atribuíram o custo de 1 UCE alogénica. Um aspecto positivo deste estudo foi a inclusão do custo de internamento hospitalar (total e na UCI) nos dois grupos. Contudo, faltou ainda incluir os custos relacionados com o tratamento de lesão renal aguda (hemodiálise).

No estudo de Gardner et al, o custo do uso de CS foi calculado através da soma do custo do equipamento consumível (135A\$), da mão-de-obra (17A\$/hora em electivos e 25A\$/hora em emergentes – fora de horas) e do processamento do sangue aspirado (115A\$). Por sua vez, o custo da transfusão alogénica foi estimado através de valores fornecidos pelo Australian Red Cross Blood Service e Australian Government Medicare Benefits Schedule, somando o custo de 1 UCE (100A\$), do cross match por cada UCE (18A\$) e do filtro de redução leucocitária (25A\$), num total de 143A\$. Ainda assim não incluíram o custo de aquisição e de manutenção de CS. Mais uma vez, ao não incluírem um grupo controlo, ficou por determinar se ocorreram reduções adicionais no custo de internamento e intercorrências hospitalares e após a alta do doente.

Serrano et al publicaram o artigo com a maior amostra de doentes (434), tendo incluído um grupo controlo (sem CS). O uso de CS reduziu significativamente a necessidade de transfundir durante o internamento, em doentes submetidos a cirurgia por doença aortoilíaca oclusiva. No entanto, essa diferença não foi significativa na doença de aneurisma da aorta, uma vez que o número de doentes controlo (sem CS)

neste subgrupo foi muito reduzido. Teria sido importante discriminar o número de transfusões no intra e pós-operatório de cada grupo. A determinação do custo-eficácia do CS incluiu apenas a comparação da sua utilização (mão-de-obra, e equipamento consumível) com o custo de 1 UCE alogénica (aquisição do subproduto, *screening* de anticorpos, *cross-match* e da equipa transfusional). Não contabilizou outros custos importantes, como a duração do internamento hospitalar ou intercorrências pós-operatórias. Além disso, este estudo apresenta conclusões incoerentes: se por um lado o CS foi custo-eficaz no aneurisma da aorta abdominal/torácica (reinfusões médias superiores ao limiar – 2 UCE), por outro lado não se verificou redução no número de transfusões durante o internamento em pelo menos 2 UCE. Esta constatação sugere a seguinte explicação: não podemos avaliar o custo-eficácia de CS apenas por comparar o seu custo de utilização com o custo da administração de número de UCE equivalentes no intraoperatório. O seu custo-eficácia é melhor avaliado comparando os custos durante todo o internamento hospitalar (e se possível após a alta).

Por sua vez, Huber et al determinaram o limiar de custo-eficácia dependente do tipo de cirurgia (electiva de aneurisma da aorta abdominal ou *bypass* aortofemoral por doença aortoilíaca oclusiva). A metodologia foi mais complexa: o custo-eficácia foi inicialmente calculado em \$/QALY, com um limiar estipulado em 50.000\$/QALY. Além do custo de utilização de CS (equipamento, produtos consumíveis, manutenção e mão-de-obra) e de administração de 1 UCE (aquisição, *screening*, *cross-match* e administração), foram incluídos nesta análise a expectativa de vida (pré e pós-operatória), a mortalidade/morbilidade perioperatória e o custo das complicações transfusionais imediatas e a longo-prazo (de acordo com a probabilidade de estas ocorrerem). O resultado: benefícios mínimos e custo incrementais moderados com o uso de CS em oposição à administração de número equivalente de UCE alogénicas. Assim, o uso de CS não se demonstrou custo eficaz pela determinação de \$/QALY. Apesar desta análise de custo-eficácia ser mais completa que as anteriores, não incluiu o tempo de internamento (hospitalar total e na UCI) ou intercorrências de internamento (por exemplo, infecções) que estão associadas com maior número de transfusões alogénicas e que incorrem em custos adicionais elevados. Além disso, o custo de transfusão UCE assumido foi de 86,99\$ na primeira UCE e 55,83\$ nas subsequentes, o que poderá ser subestimado, quando comparamos com estimativas mais recentes – entre 522\$ e

1183\$³⁸. Por último, pequenos erros em QALY calculados pelos autores potencialmente teriam influenciado em grande escala a conclusão de custo-eficácia.

Um aspecto em comum a todos os artigos foi o de o aumento do custo-eficácia do CS acompanhar o aumento do volume de perdas hemorrágicas intra-operatórias. O limiar de custo-eficácia (expressa em número equivalente de UCE reinfundidas), no entanto, foi diferente entre os artigos: Konstantinou et al 2 UCE; Markovic et al 3 UCE; Serrano et al 2 UCE; Huber et al 5 UCE e 6 UCE, na cirurgia electiva de aneurisma da aorta abdominal e cirurgia *bypass* de doença aortoiliaca oclusiva, respectivamente; Tawfick et al e Gardner et al não calcularam este limiar. Este método, apesar de excessivamente simplista, permite uma comparação directa de custos imediatos entre o CS e de UCE, ambos sujeitos a variações ao longo do tempo.

Perante a análise dos artigos seleccionados, podemos concluir que o custo tanto de CS como da transfusão alogénica estará subestimado e a metodologia dos artigos é fraca, motivos pelos quais não devemos extrapolar na íntegra os seus resultados para a nossa prática clínica actual em Portugal.

Múltiplos artigos em anos anteriores procuraram estabelecer a utilidade do CS em diversos tipos de cirurgias. Carless et al conduziram uma revisão sistemática em 2006, que avaliou a utilidade do CS em minimizar as transfusões alogénicas, incluindo o seguinte número de artigos: 33 de cirurgia cardíaca, 36 de cirurgia ortopédica e 6 de cirurgia vascular. Globalmente verificou-se que o uso de CS reduziu o risco relativo e o risco absoluto de transfusão alogénica em 38% e 21%, respectivamente, o que correspondeu a uma redução média 0.68 UCE por doente. Além disso, o uso de CS não influenciou negativamente os *outcomes* clínicos dos doentes. Assim, apesar da qualidade metodológica destes artigos ter sido fraca, os autores concluíram que o CS é eficaz na redução de transfusões alogénicas em cirurgias electivas, sugerindo o seu uso na cirurgia cardíaca e ortopédica. Por sua vez, na cirurgia vascular, a redução de transfusões alogénicas não foi estatisticamente significativa.⁶⁰

Davies et al publicaram em 2006 uma revisão sistemática e modelo económico que avaliou o custo-eficácia do uso de CS (e outras medidas de PBM) na minimização de transfusões alogénicas em cirurgia electiva cardíaca e ortopédica, que incluiu artigos randomizados e controlados entre 1994 e 2004. Os 2 artigos seleccionados corresponderam à comparação de CS vs transfusões alogénicas em cirurgia cardíaca

(1998) e ortopédica (2000) – apenas o primeiro mostrou-se custo-eficaz. Por outro lado, o modelo económico desenvolvido pelos autores permitiu a comparação do custo CS vs transfusões alogénicas nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Para tal, foram calculados a probabilidade e o custo dos seus efeitos adversos, internamento hospitalar, *outcomes* clínicos e ainda, a longo prazo, os QALYs ganhos em cada grupo. O uso de CS permitiu uma redução de custo entre 112£ e 359£ por doente, quando comparado com o uso de transfusões alogénicas. Apesar disso, se a utilização do dispositivo CS corresponder a menos de 50 casos por ano, a sua relação custo-eficácia é francamente diminuída, atingindo pelo menos 10.000£/QALY. Os autores sugerem que o uso de CS poderia levar a uma redução entre 6.500 e 320.000 transfusões alogénicas por ano em Inglaterra, o que corresponderia a redução entre 730.000£ e 36.000.000£, dependendo da frequência da sua utilização.⁶¹

Por sua vez, Haynes et al publicaram em 2002 um estudo randomizado em que se comparou o uso de CS intraoperatório mais hemodiluição normovolémica aguda vs transfusões alogénicas, em 145 cirurgias da aorta. Verificou-se uma redução estatisticamente não significativa no grupo que utilizou CS e hemodiluição normovolémica aguda (5384£ vs 5859£), sobretudo relacionada com o período de internamento hospitalar e na UCI. A comparação entre os diferentes dispositivos de CS (Haemonetics Cell Saver Modelo 5, Cobe BRAT e C.A.T.S Frenesius) também não atingiu significado estatístico. Apesar do artigo incluir hemodiluição normovolémica aguda que provavelmente introduziu factores adicionais de confundimento, foi demonstrado que a administração do sangue autólogo não impõe custos adicionais, quando comparado com a administração de sangue homólogo.⁶²

Em relação à sua aplicabilidade, Waters et al publicaram em 2007 uma análise económica dos custos associados a um programa de uso de CS hospitalar. O investimento inicial necessário seria cerca de 103.551\$, com um custo anual de 250.943\$. Assumindo o custo de aquisição de 1 UCE de 200\$ e, numa instituição como a *Cleveland Clinic Foundation* com 2500 cirurgias a utilizar CS por ano, o custo de reinfusão de volume equivalente a 1 UCE calculado em 89,46\$, seriam necessários apenas 1,9 meses (ou 403 cirurgias) para recuperar o investimento.⁶³

A vasta maioria dos artigos sobre o potencial benefício económico do CS focaliza-se na cirurgia cardíaca e ortopédica. Além disso, uma grande parte destes não é

recente, tem falhas metodológicas e/ou amostras reduzidas e heterogéneas de doentes. Ainda assim, a maioria da evidência científica de que o CS pelo menos não acrescenta custos adicionais, o que está em conformidade com o presente artigo, neste caso na cirurgia vascular.

Conclusões

Por comparação do custo de utilização de CS com o custo do número equivalente de UCE, a actual literatura sugere que o CS é custo-eficaz (limiar de volume reinfundido equivalente a 2-3 UCE) na cirurgia electiva ou emergente de aneurisma da aorta abdominal/torácica. Em cirurgia *bypass* aortofemoral por doença oclusiva o seu uso aparentemente não é custo-eficaz. No entanto, Markovic et al sugerem utilizar C.A.T.S. como colector de sangue, pronto a processar e reinfundir sangue quando as perdas hemorrágicas superam os 400 mL.

Agradecimentos

O autor agradece à Dra Patrícia Isabel de Oliveira Conde, médica especialista em Anestesiologia do Hospital de Santa Maria (HSM) pela disponibilidade, sugestões e correcções fulcrais para o desenvolvimento deste artigo, bem como à Dra Susana Henriques, coordenadora da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) pela instrução e disponibilidade em fornecer artigos. Por último, uma nota de apreço pela FMUL por disponibilizar a Biblioteca de Conhecimento Online (B-On).

Bibliografia

1. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization. 2011, (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, consultado em 20/12/2016 às 13:00)
2. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A, et al. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247-308.
3. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. 2008, (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9>, consultado em 22/12/2016 às 17:00)
4. Fonseca C, Marques F, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Internal Medicine Journal*. 2016;46(4):470-478.
5. Smith RE. The Clinical and Economic Burden of Anemia. *The American Journal of Managed Care*. 2010;16 Suppl I(3):S59-S66.
6. Martinsson A, Andersson C, Pontus A, Koul S, Engström KG, Smith JG. Anemia in the general population: prevalence, clinical correlates and prognostic impact. *European Journal of Epidemiology*. 2014;29(7):489-498.
7. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value in Health*. 2005;8(6):629-638.
8. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and Outcomes of Anemia in Surgery : A Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Medicine*. 2004;116(7):S1: 58-69.
9. Partridge J, Harari D, Gossage J, Dhesi J. Anaemia in the older surgical patient: a review of prevalence, causes, implications and management. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2013;106(7):269-277.
10. Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative Anemia Evaluation and Treatment. *Anesthesiology Clinics*. 2016;34(1):127-141.
11. Shander A, Aken H Van, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(1):55-68.
12. Elmistekawy E, Rubens F, Hudson C, et al. Preoperative anaemia is a risk factor for mortality and morbidity following aortic valve surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2013;44(6):1051-1055.
13. Miceli A, Romeo F, Glauber M, De Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *Journal of Cardiothorac Surgery*. 2014;9(137):1-7.
14. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1314-1324.
15. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, et al. Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2015;55(5):1082-1089.

16. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, et al. Frequency and Outcomes of Blood Products Transfusion Across Procedures and Clinical Conditions Warranting Inpatient Care: An Analysis of the 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample Database. *American Journal of Medical Quality*. 2010;25(4):289-296.
17. Anthes E. Save blood, save lives. *Nature*. 2015;520(7545):24-26.
18. De Sousa G, Miranda I, Pires I, et al. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2015. *Instituto Português do Sangue e da Transplantação*. 2016, (http://hemovigilancia.net/files/Relatorio_de_ativ consultado em 12/3/2017 às 16:00)
19. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(SUPPL. 1):41-59.
20. Shander A. Blood Conservation Strategies. *Advanced Studies in Medicine*. 2008;8(10):363-368.
21. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2013;27(1):59-68.
22. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011;25(2):89-101.
23. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction: A Meta-analysis and Diversity-Adjusted Study Sequential Analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(2):1-8.
24. Jakobsen C-J, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(1):114-120.
25. Wu W-C, Smith TS, Henderson WG, et al. Operative Blood Loss, Blood Transfusion, and 30-Day Mortality in Older Patients After Major Noncardiac Surgery. *Annals of Surgery*. 2010;252(1):11-17.
26. Custer B, Hoch JS. Cost-Effectiveness Analysis: What It Really Means for Transfusion Medicine Decision Making. *Transfusion Medicine Reviews*. 2009;23(1):1-12.
27. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, et al. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2753-2759.
28. Carson J, Stanworth S, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016;10(CD002042):1-115.
29. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of More Restrictive Blood Transfusion Strategies on Clinical Outcomes: A Meta-analysis and Systematic Review. *American Journal of Medicine*. 2014;127(2):124-131.e3.
30. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health Care–Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2014;311(13):1317-1326.

31. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(15):1381-1391.
32. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *The British Medical Journal*. 2015;350(h1354):1-15.
33. Hajjar L, Vincent J. Transfusion requirements after cardiac surgery - The TRACS Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2010;304(14):1559-1567.
34. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(26):2453-2462.
35. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(16):1609-1619.
36. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal J-M, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2014;312(1):36-47.
37. The United States Department of Health & Human Services. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. (<https://www.hhs.gov/sites/default/files/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf> consultado em 23/2/2017 às 10:31)
38. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*. 2010;50(4):753-765.
39. Kacker S, Frick KD, Tobian AAR. The costs of transfusion: Economic evaluations in transfusion medicine, Part 1. *Transfusion*. 2013;53(7):1383-1385.
40. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion*. 2012;52(9):1983-1988.
41. Greinacher A, Fendrich K, Brzenska R, Kiefel V, Hoffmann W. Implications of demographics on future blood supply: A population-based cross-sectional study. *Transfusion*. 2011;51(4):702-709.
42. Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(2):271-289.
43. Society for the Advancement of Blood Management (SABM). (<https://www.sabm.org/> consultado em 22/1/2017 às 11:20)
44. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(1):62-71.
45. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management-An overview. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2013;27(1):69-84.
46. Shander A, Hofmann A, Isbister J, Van Aken H. Patient blood management-The new frontier. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2013;27(1):5-10.

47. Spahn DR, Theusinger OM, Hofmann A. Patient blood management is a win-win: A wake-up call. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(6):889-892.
48. Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion*. 2008;48(2):237-250.
49. Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, Cheng N, Khari P, Maggio P. Improved blood utilization using real-time clinical decision support. *Transfusion*. 2014;54(5):1358-1365.
50. Meier J, Filipescu D, Kozek-Langenecker S, et al. Intraoperative transfusion practices in Europe. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):255-261 viii.
51. Choorapoikayil S, Zacharowski K, Meybohm P. Patient blood management: is it worth to be employed? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2016;29(2):186-191.
52. Waters J h. Intraoperative Blood Recovery. *American Society of Artificial Internal Organs Journal*. 2013;59(1):11-17.
53. Clevenger B, Mallett S V., Klein AA, Richards T. Patient blood management to reduce surgical risk. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1325-1337.
54. Konstantinou EA, Brady JM, Soultati A, et al. Intraoperative use of cell saver on patients undergoing open abdominal aortic aneurysm surgical repair: a Greek hospital experience. *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2011;26(4):225-230.
55. Marković M, Davidović L, Savić N, Sindjelić R, Ille T, Dragas M. Intraoperative cell salvage versus allogeneic transfusion during abdominal aortic surgery: clinical and financial outcomes. *Vascular*. 2009;17(2):83-92.
56. Tawfick WA, O'Connor M, Hynes N, Sultan S. Implementation of the Continuous AutoTransfusion System (C.A.T.S) in open abdominal aortic aneurysm repair: an observational comparative cohort study. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;42(1):32-39.
57. Gardner A, Gibbs N, Evans C, Bell R. Relative cost of autologous red cell salvage versus allogeneic red cell transfusion during abdominal aortic aneurysm repair. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2000;28(6):646-649.
58. Serrano FJ, Moñux G, Aroca M. Should the cell saver autotransfusion system be routinely used in elective aortic surgery? *Annals of Vascular Surgery*. 2000;14(6):663-668.
59. Huber TS, McGorray SP, Carlton LC, et al. Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: a decision analysis model. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;25(6):984-93-4.
60. Carless P, Henry D, Moxey A, O'Connell D, Brown T, Fergusson D. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;17(3):CD001888.
61. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, Mccollum C. Cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Health Technology Assessment*. 2006;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.

62. Haynes SL, Torella F, Wong JCL, Dalrymple K, James M, McCollum CN. Economic evaluation of a randomized clinical trial of haemodilution with cell salvage in aortic surgery. *British Journal of Surgery*. 2002;89(6):731-736.
63. Waters JR, Meier HH, Waters JH. An Economic Analysis of Costs Associated with Development of a Cell Salvage Program. *Anaesthesia and Analgesia*. 2007;104(4):869-875.

Anexo

MEDLINE – estratégia de pesquisa

1. Cost
2. Saving*
3. “Cost-Benefit Analysis”[Mesh]
4. “Costs and Cost Analysis”[Mesh]
5. OR/ 1-4
6. “Blood Transfusion, Autologous”[Mesh]
7. “Operative Blood Salvage”[Mesh]
8. “cell saver”
9. “cell salvage”
10. “cell saving”
11. “blood salvage”
12. “shed blood”
13. Reinfus*
14. Autotransfusion*
15. Auto-transfusion*
16. Autologous transfusion*
17. OR/ 6-16
18. “Arteries/surgery”[Mesh]
19. “Endarterectomy”[Mesh]
20. “Vascular Surgical Procedures”[Mesh]
21. “Veins/surgery”[Mesh]
22. “Peripheral Vascular Diseases/surgery”[Mesh]
23. “Vascular Diseases/surgery”[Mesh]
24. “Venous Insufficiency/surgery”[Mesh]
25. “Varicose Veins/surgery”[Mesh]
26. “Telangiectasis/surgery”[Mesh]
27. “Arterial Occlusive Diseases/surgery”[Mesh]
28. “Arteriosclerosis/surgery”[Mesh]
29. “Aortic Diseases/surgery”[Mesh]
30. “Aortic Aneurysm/surgery”[Mesh]
31. “Iliac Aneurysm/surgery”[Mesh]

32. Vascular
33. Aorta
34. Aortic
35. Carotid
36. Aneurysm
37. Revascularization
38. Repair
39. Bypass
40. by-pass
41. endarterectomy
42. OR/ 18-41
43. AND/ 5, 17, 42 – *Pesquisa final*

Web Of Knowledge – estratégia de pesquisa

1. Ts= “cell saver”
2. Ts= “cell salvage”
3. Ts= “blood salvage”
4. Ts= autotransfus*
5. Ts= “autologous transfusion”
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. Ts= cost
8. Ts= price
9. #7 OR #8
10. Ts= vascular
11. Ts= aneurysm
12. Ts= aortic
13. Ts= aorta
14. Ts= carotid
15. Ts= bypass
16. Ts= revascularization
17. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
18. #6 AND #9 AND #17 – *Pesquisa final*

Cochrane Central Register of Controlled Trials – estratégia de pesquisa

1. Cell* next salvage
2. Cell* next sav*
3. blood next salvage
4. autotransfus*
5. auto-transfus*
6. autologous next transfus*
7. autologous next blood
8. shed next blood
9. MeSH descriptor: [Blood Transfusion, Autologous]
10. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
11. MeSH descriptor: [Vascular Surgical Procedures]
12. Aortic
13. aort*
14. aneurysm*
15. vascular next surg*
16. bypass*
17. by-pass*
18. #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
19. MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis]
20. Cost
21. economic*
22. savings
23. #19 or #20 or #21 or #22
24. #10 and #18 and #23 – *Pesquisa final*